



PCT

WO 01/83487 A1

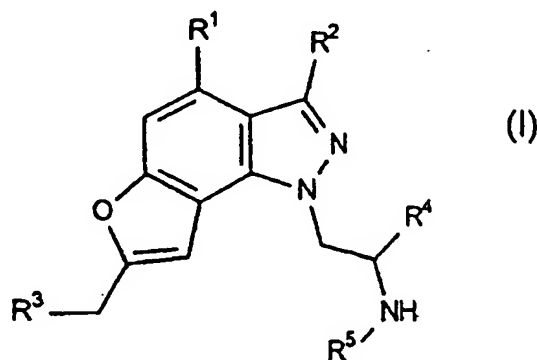


(57) 要約:

下記式(I)で示される、5-HT_{2c}受容体に対し高い選択性と優れたアゴニスト活性を有する、1位にアミノアルキル及び7位にアルキルを有するフロインダゾール誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。(式中、R¹、R²、R⁴及びR⁵は-H又はアルキルであり、R³はアルキルである。)

該フロインダゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物、特に性機能障害等の中枢神経系疾患の治療用医薬組成物。

該フロインダゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩の工業的な製造法及びその製造法の製造中間体。



明 細 書
フロインダゾール誘導体

技術分野

本発明は、 $5-H T_{2c}$ 受容体に対し高い選択性と優れたアゴニスト活性を有する1位にアミノアルキル及び7位にアルキルを有する新規なフロインダゾール誘導体又は製薬学的に許容されるその塩、及び該フロインダゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物、特に性機能障害等の中枢神経系疾患の治療用医薬組成物に関する。

さらに本発明は、該フロインダゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩の工業的な製造法又はその製造法の製造中間体に関する。

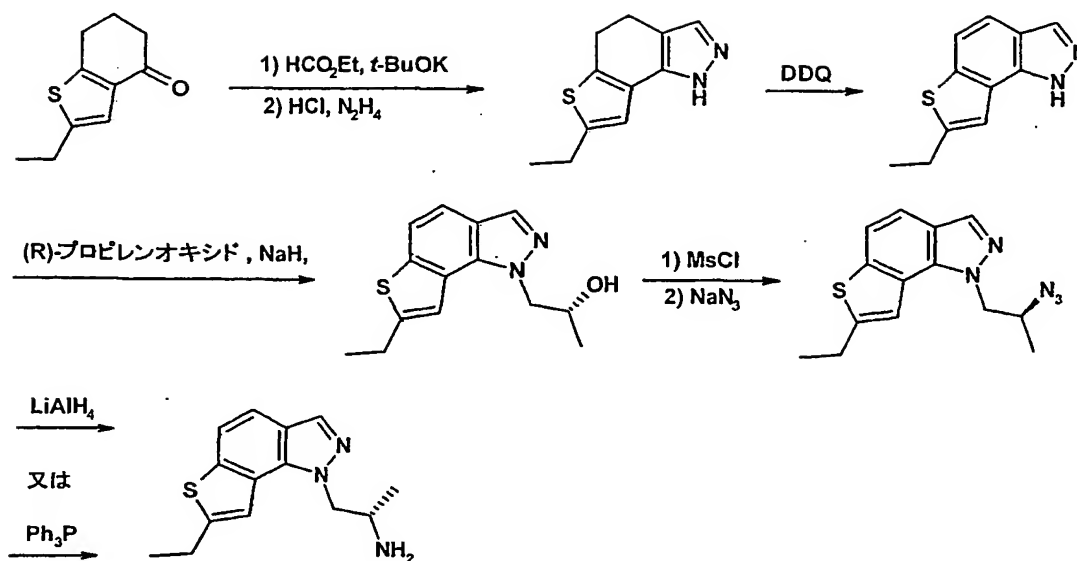
背景技術

$5-H T_{2c}$ 受容体は、主に中枢神経系に分布しており、その役割は十分には解明されていないが、中枢神経系疾患、例えば、性機能障害、不安、うつ、睡眠障害等に関与していると考えられている (Curr. Opin. Invest. Drugs 2 (4) 317 (1993))。従って $5-H T_{2c}$ 受容体アゴニストは上記疾患の予防又は治療に有用である。

$5-H T_{2c}$ 受容体アゴニストとして、1位にアミノアルキルを有し、且つ不飽和ヘテロ環が縮合したインダゾール誘導体 (W098/56768) が開示されている。それらのインダゾール誘導体は、中枢神経系疾患、例えば、インポテンス等の性機能障害、不安、うつ、睡眠障害等の治療に有用である。

しかしながら、W098/56768 に具体的に記載された化合物は、 $5-H T_{2A}$ 受容体にも親和性を有しそれに伴う副作用、例えば血圧上昇作用などが懸念される。従って、 $5-H T_{2A}$ 受容体に対する親和性が低く、 $5-H T_{2c}$ 受容体に対しより選択性の高い薬剤が求められている。

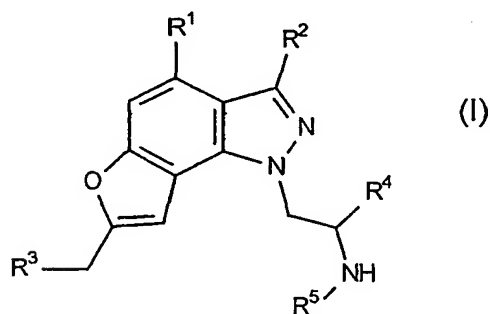
また W098/56768 にはその製造法として、例えば1位に不斉炭素を有するアミノアルキルが結合している (S)-2-(7-エチル-1H-チエノ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミンに関しては、下記のような製造法であることが開示されている。



発明の開示

本発明者等は、 $5\text{-HT}_{2\text{C}}$ 受容体に対し高い選択性と優れたアゴニスト活性を有するヘテロ芳香環が縮合したインダゾール誘導体の探索を鋭意行ってきた。その結果、下記式(1)で示される1位にアミノアルキル及び7位にアルキル有するフロインダゾール誘導体は、W098/56768に一般式では示されているが、具体的には記載されていない新規化合物であり、 $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ 受容体に対する作用が著しく低く、 $5\text{-HT}_{2\text{C}}$ 受容体に対する高い選択性と優れたアゴニスト活性を有し、医薬特に性機能障害等の中枢神経系疾患の治療薬として有用であることを見だし本発明を完成した。

即ち、本発明は下記式(1)で示される1位にアミノアルキル及び7位にアルキル有するフロインダゾール誘導体若しくはその光学活性化合物又はその製薬学的に許容される塩に関する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 ：同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 ：アルキル)

本発明化合物(1)は、好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 が同一又は異なって-H、メチル又はエチルである本発明化合物(1)であり、さらに好ましくは、 R^3 がメチル、エチル、プロピル又はイソブチルであり、 R^1 、 R^2 及び R^5 が同一又は異なって-H、メチル又はエチルであり、 R^4 がメチルであり且つ R^4 が置換している炭素の立体配置が(S)配置である本発明化合物(1)であり、さらに好ましくは、(S)-2-(7-エチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(7-エチル-3-メチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(3, 7-ジエチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-1-メチル-2-(7-プロピル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、(S)-N-エチル-2-(7-エチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(4, 7-ジエチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(7-ブチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン若しくは(S)-2-(7-イソペンチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン又は製薬学的に許容されるその塩であり、特に好ましくは、(S)-2-(7-エチル-1H-フロ[2, 3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン又は製薬学的に許容されるその塩である。

さらに、本発明は本発明化合物(1)若しくはその光学活性化合物又は製薬学的に許容されるその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物に関する。本発明医薬組成物は、好ましくはインポテンスの治療用医薬組成物である。

さらに本発明者等は、本発明化合物(1)であるフロインダゾール誘導体の工業的製造法に関して鋭意研究を行った結果、下記に示す製造法を見出した。本発明製造法では、上記チエノインダゾール誘導体(W098/56768)の製造法にある工

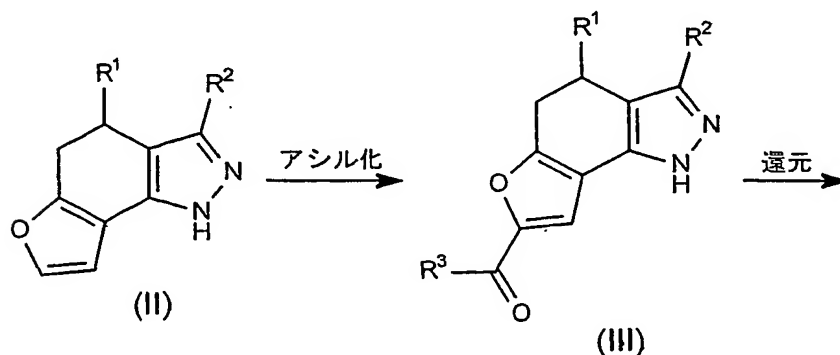
業的製造上の問題点を解決している。本発明製造法では、高価な(R)-プロピレンオキシド及び取扱が難しいアジド化合物、水素化アルミニウムリチウムを使用することなく、より安価なアミノアルキル化剤を使用することが出来る。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製を行わなくとも、高い純度で各製造中間体及び本発明化合物(Ⅰ)を得ることができる。

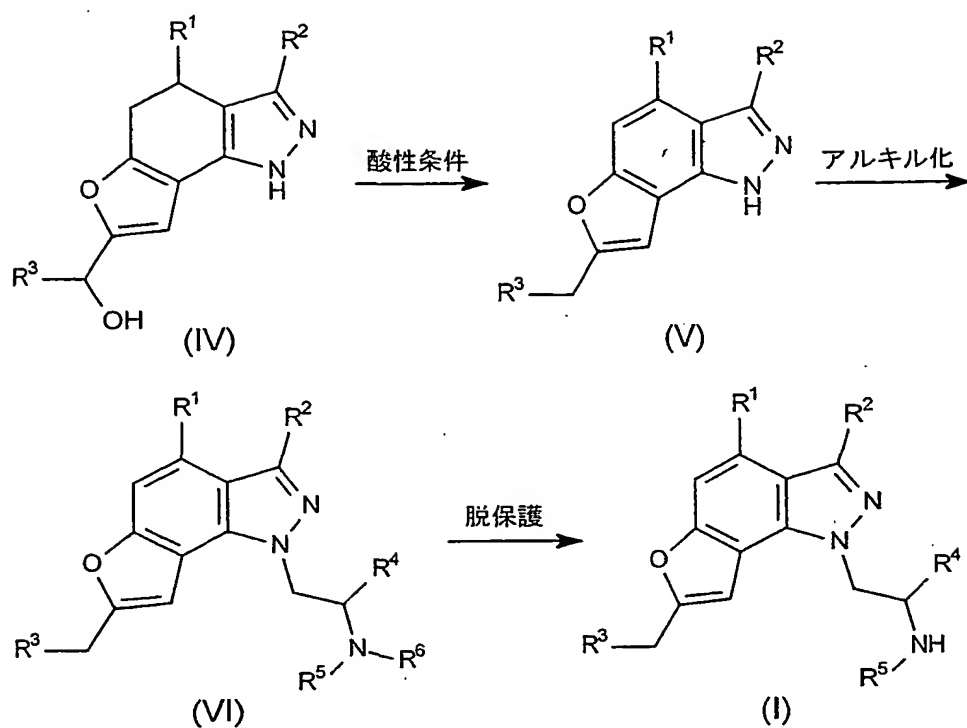
さらに、下記ケトン誘導体(ⅠⅠⅠ)を還元して得られる下記アルコール誘導体(ⅠⅤ)を単離精製することなく、続いて単に酸性条件下反応させることで、脱水芳香化し、本発明化合物(Ⅰ)の下記中間体(Ⅴ)を得る製造法は、この種の化合物では従来知られていなかった製造法であり、DDQを用いないで行うことができるため工業的に有用性が高い製造法である。

即ち、本発明は、下記本発明化合物(Ⅰ)の工業的製造法も含むものである。

本発明製造法は、

- 1) 化合物(ⅠⅠ)を、酸性条件下アシル化することで、化合物(ⅠⅠⅠ)を製造し、
- 2) 1)で得られた化合物(ⅠⅠⅠ)を還元することで、化合物(ⅠⅤ)を製造し、
- 3) 2)で得られた化合物(ⅠⅤ)を、酸性条件下で反応させることで、化合物(Ⅴ)を製造し、
- 4) 3)で得られた化合物(Ⅴ)を、アミノが保護されたアミノアルキル化剤と、塩基性条件下反応させることで、化合物(ⅤⅠ)を製造し、
- 5) 4)で得られた化合物(ⅤⅠ)を脱保護することで、本発明化合物(Ⅰ)であるフロインダゾール誘導体を製造する方法である。





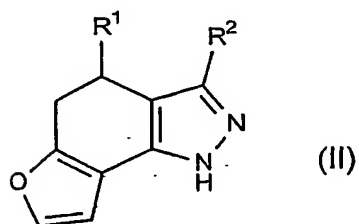
(式中の記号は、以下の意味を示す。)

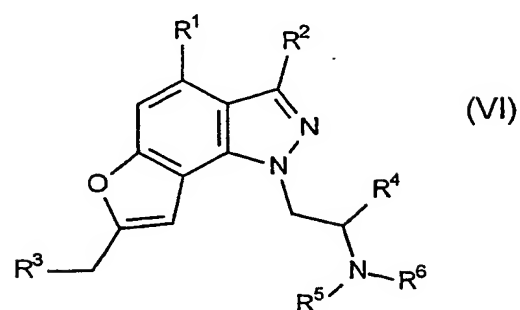
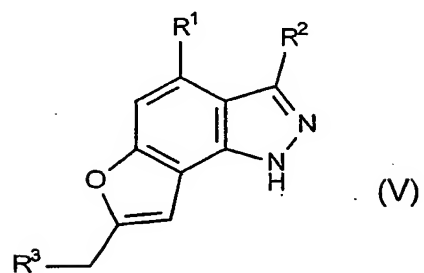
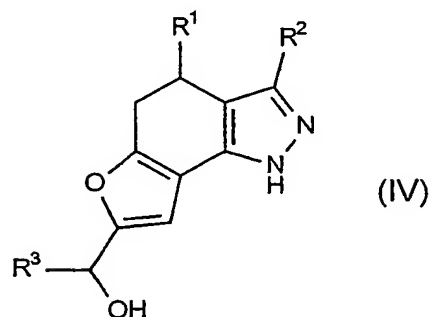
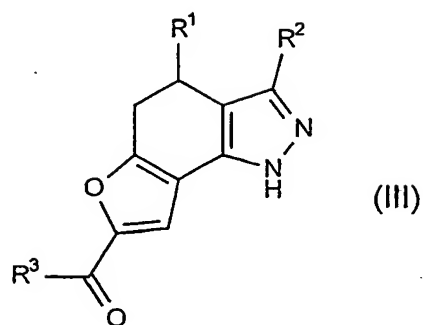
R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 ：同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 ：アルキル

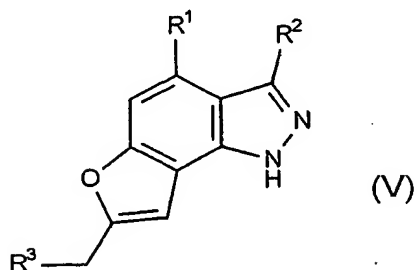
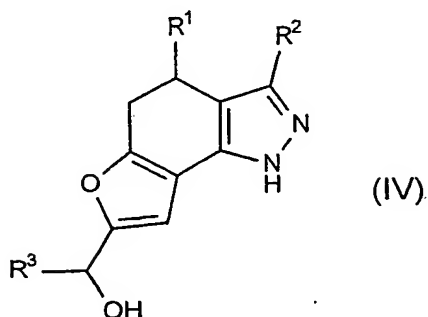
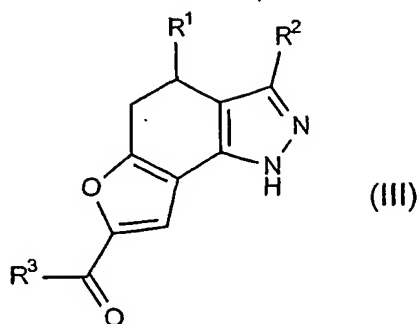
R^6 ：アミノの保護基。以下同様。)

また本発明は、本発明化合物(I)の製造のための、下記式(II)、(III)、(IV)、(V)若しくは(VI)又はその塩の製造中間体としての使用に関する。



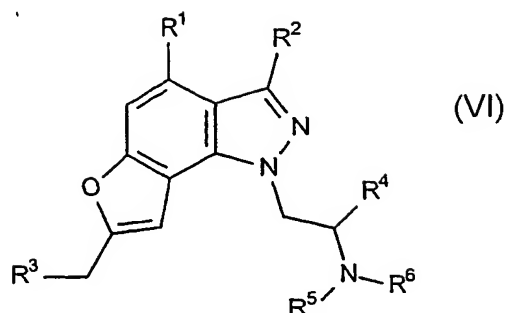


また本発明は、医薬特に性機能障害等の中枢神経系疾患の治療薬として有用である本発明化合物（I）の製造中間体として有用な下記式（III）、（IV）若しくは（V）又はその塩を提供するものである。下記製造法又は実施例に示した方法により、本発明製造中間体（III）、（IV）又は（V）は製造でき、また本発明製造中間体（III）、（IV）又は（V）から本発明化合物（I）を製造できる。



本発明製造中間体 (III)、(IV) 又は (V) は、好ましくは、 R^3 がメチル、エチル、プロピル又はイソブチルであり且つ R^1 及び R^2 が同一又は異なっている $-H$ 、メチル又はエチルである本発明製造中間体 (III)、(IV) 又は (V) であり、特に好ましくは、 R^3 がメチルであり且つ R^1 及び R^2 が $-H$ である本発明製造中間体 (III)、(IV) 又は (V) である。

また本発明は、医薬特に性機能障害等の中枢神経系疾患の治療薬として有用である本発明化合物 (I) の製造中間体として有用な下記式 (VI) 又はその塩を提供するものである。下記製造法又は実施例に示した方法により、本発明製造中間体 (VI) は製造でき、また本発明製造中間体 (VI) から本発明化合物 (I) を製造できる。



本発明製造中間体 (V I) は、好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 が同一又は異なって-H、メチル又はエチルである本発明製造中間体 (V I) であり、さらに好ましくは、 R^3 がメチル、エチル、プロピル又はイソブチルであり、 R^1 、 R^2 及び R^5 が同一又は異なって-H、メチル又はエチルであり、 R^6 が *tert*-ブトキシカルボニルであり、 R^4 がメチルであり且つ R^4 が置換している炭素の立体配置が (S) 配置である本発明製造中間体 (V I) であり、特に好ましくは、 R^3 及び R^4 がメチルであり、 R^1 、 R^2 及び R^5 が-Hであり、 R^6 が *tert*-ブトキシカルボニルであり且つ R^4 が置換している炭素の立体配置が (S) 配置である本発明製造中間体 (V I) である。

以下、本発明化合物 (I)、本発明製造法及び本発明製造法の製造中間体について詳細に説明する。

「アルキル」とは炭素数が1乃至10個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル又はデシル等が挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はイソブチルであり、さらに好ましくはメチル又はエチルであり、特に好ましくはメチルである。

「アミノの保護基」は、工業的に使用することが可能なアミノの保護基を意味し、例えば、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、ベンジル又は *p*-トルエンスルホニル等が挙げられ、好ましくは *tert*-ブトキシカルボニルである。

本発明化合物 (I) は、置換基の種類によっては不斉炭素原子を有することが

ある。従って本発明化合物（I）には、光学異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

また、本発明化合物（I）は酸と塩を形成することができる。かかる塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩が挙げられる。好ましくは、コハク酸である。

さらに、本発明化合物（I）又はその製薬学的に許容される塩は、水和物、エタノール和物等の各種溶媒和物として、あるいはそれらの結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明化合物（I）又はその製薬学的に許容される塩は、それら各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

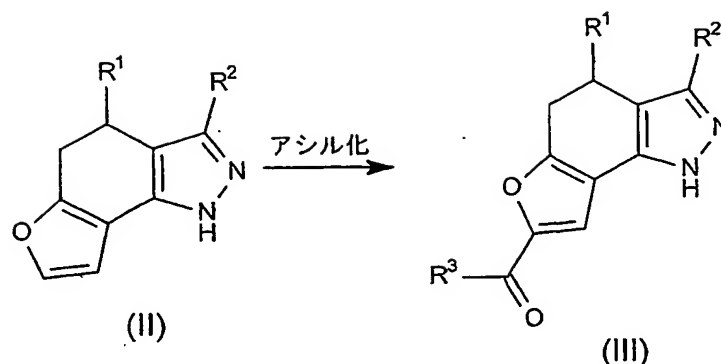
さらに、本発明化合物（I）には、生体内において代謝されて本発明化合物（I）又はその製薬学的に許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含まれる。本発明化合物（I）のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163~198 に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明化合物（I）の 1 級アミン又は 2 級アミンに返還できる基であり、例えば $-NH-C(O)-$ アルキル、 $-NH-C(O)-O-$ アルキル、 $-NH-C(O)-NH-$ アルキル又は $-NH-CH_2-O-C(O)-$ アルキル等が挙げられる。

また、本発明製造法の有用な製造中間体である本発明製造中間体（I I）、（I I I）、（I V）、（V）又は（V I）は、通常の造塩処理に付すことにより酸付加塩を製造できる。かかる塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸等との酸付加塩が挙げられる。

（製造法）

本発明化合物（I）は、下記の本発明製造法によって工業的に製造できる。

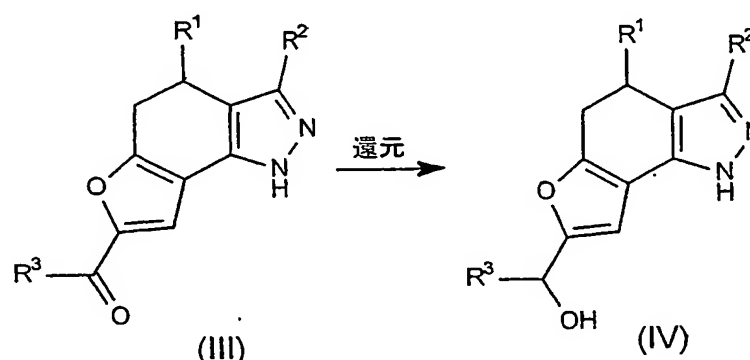
第 1 工程



化合物 (I I I) 又はその塩は、化合物 (I I) をアシル化することで製造できる。反応は、化合物 (I I) に対し過剰量の適当なアシル化剤と酸、例えばアシル化剤として酢酸、プロピオン酸若しくは酪酸、その酸クロライド、その酸プロマイド又はその酸無水物等を、酸としてメタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸又は無水トリフルオロ酢酸等を用いて行うことができ、好ましくは化合物 (I I) に対し過剰量の無水酢酸とメタンスルホン酸を用いて行うことができる。反応溶媒としては、例えば、酢酸、無水酢酸、アセトニトリル又はジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル類等が挙げられ、好ましくは酢酸又は無溶媒である。反応温度は、冷却乃至加熱下、好ましくは室温乃至加熱下である。所望により、この反応生成物を続いて、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類又は水、好ましくは2-プロパノールを加え、場合により適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシド等の存在下、室温乃至加熱下で反応させる。

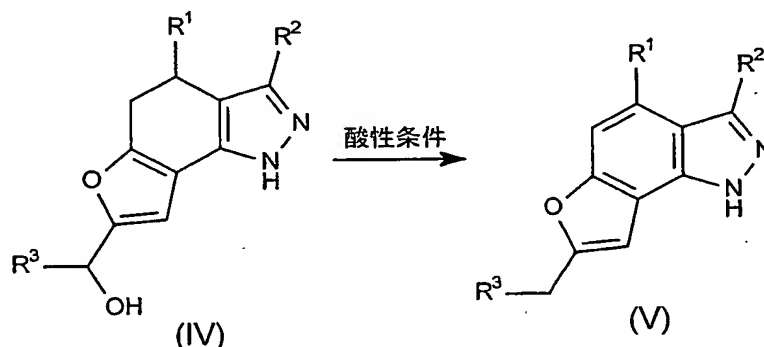
なお、化合物 (I I) は公知の方法 (Heterocycles, 22, 2313, 1984; W098/56768) により製造することができる。

第2工程



化合物(IV)は、化合物(III)又はその塩のケトン基を還元することで製造できる。反応は、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、ボラン又は酸化白金(IV)若しくはパラジウム-炭素存在下の水素等を用いて行うことができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを当量乃至過剰量用いて行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル類又は水等が挙げられ、好ましくはエタノールである。反応温度は、冷却乃至室温下、好ましくは氷冷乃至室温下である。化合物(III)の塩が反応に用いられる場合、当量の適当な塩基、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、好ましくはナトリウムエトキシド又は水酸化ナトリウムにて中和後、反応を行っても良い。化合物(IV)は、単離精製することなく次の反応に用いることもできる。

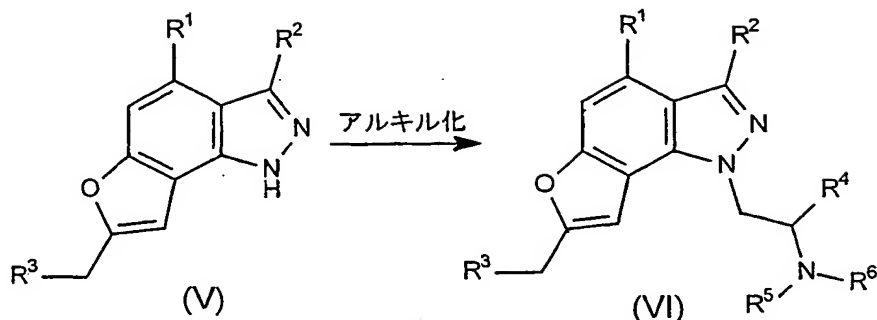
第3工程



化合物(V)又はその塩は、化合物(IV)を酸性条件下、脱水芳香化することで製造できる。反応は、化合物(IV)に対し当量乃至過剰量の適当な酸、例えば、塩酸、酢酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸又はメタンスルホン酸等を用いて行うことができ、好ましくは、当量の塩酸を用いて行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、水又は酢酸等が挙げられ、好ましくはエタノールである。反応温度は、室温乃至加熱下、好ま

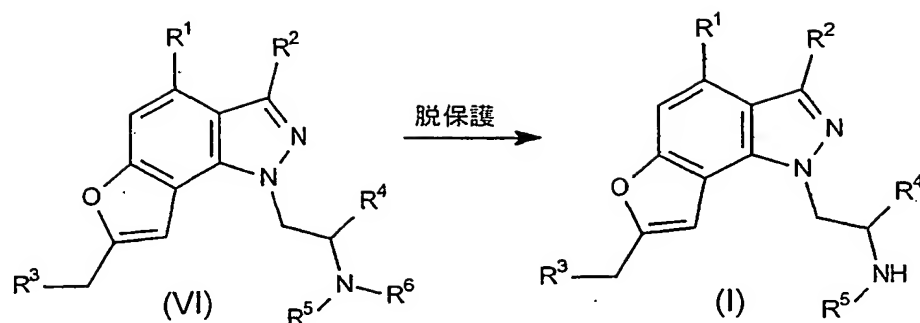
しくは加熱還流下である。

第4工程



化合物(VI)は、化合物(V)又はその塩とアミノを保護したアミノアルキル化剤との縮合反応により製造することができる。アミノを保護したアミノアルキル化剤として、例えば、(S)-(1-メチル-2-トシルオキシエチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(S)-(1-メチル-2-メシルオキシエチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル、(S)-(1-メチル-2-臭化エチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル又は(S)-(1-メチル-2-トシルオキシエチル)カルバミン酸 ベンジルエステル等が挙げられ、好ましくは(S)-(1-メチル-2-トシルオキシエチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルである。反応は、化合物(V)又はその塩に対して当量乃至過剰量の適当な塩基、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム又はカリウム *t*-ブトキシド等を用いて行うことができ、好ましくは、化合物(V)に対して2当量の炭酸セシウムを用いて行うことができる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、アセトン若しくは2-ブタノン等のケトン類、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類、アセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等が挙げられ、好ましくはDMFである。反応温度は、冷却乃至加熱下、好ましくは室温乃至加熱下である。化合物(VI)は単離精製することなく次の反応に用いることもできる。

第5工程



本発明化合物（I）又はその製薬学的に許容される塩は、化合物（VI）のアミノの脱保護することにより製造できる。反応は、公知の方法（Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, INC., 1991.）又はその類似の方法を用いて行うことができ、好ましくは酢酸エチル溶媒中、化合物（VI）に対し過剰量の塩酸を用い氷冷乃至室温下に行うことができる。所望によりこの反応生成物を続いて、適当な塩基を用い、水又はアルコール類等の溶媒中、好ましくは炭酸カリウム水溶液中、冷却乃至室温下、好ましくは氷冷乃至室温下にて中和し、本発明化合物（I）を得ることができる。

このようにして製造された本発明化合物（I）は遊離のまま、あるいはその製薬学的に許容される塩として単離される。本発明化合物（I）の塩は遊離の塩基である本発明化合物（I）に通常の造塩反応を付すことにより製造できる。

また、本発明化合物（I）又はその製薬学的に許容される塩は、その水和物、その溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離精製される。単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、濾過、再結晶等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

産業上の利用の可能性

本発明化合物（I）は、W098/56768 には具体的に記載のない新規な化合物であり、5-HT_{2C}受容体に対し優れたアゴニスト活性を有し、且つ5-HT_{2A}受容

体に対しては90倍以上の高い選択性を示した。さらに、ラット陰莖勃起惹起作用を有し、中枢神経系疾患、例えば、インポテンス等の性機能障害、不安、うつ又は睡眠障害等の治療に有用である。

本発明化合物(1)は又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的(舌下投与を含む)または非経口的に投与される。

本発明化合物(1)のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき10mg~1000mg、好ましくは50mg~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、または成人1人当たり、1日につき1mg~500mg、好ましくは5mg~100mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有しているも良い。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜しても良い。

経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、

例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していても良い。

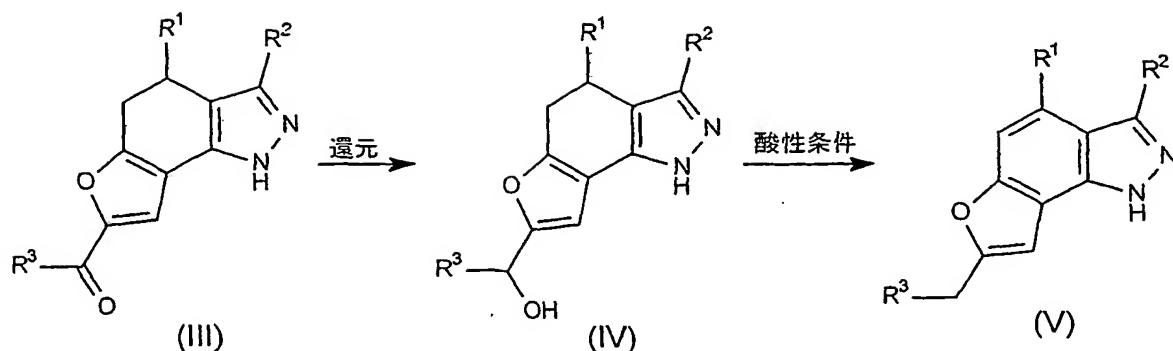
非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでも良い。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

この様に、性機能障害等の中樞神経系疾患に有用である本発明化合物（I）は、W098/56768 に記載の製造法に比べ、本発明製造法により工業的に有利に製造される。

本発明製造法では、高価な（R）-プロピレンオキシド及び取扱が難しいアジド化合物、水素化アルミニウムリチウムを使用することなく、より安価なアミノアルキル化剤を使用することにより、化合物（V）の 1 位に容易にアミノアルキルを導入できる。

さらに、いずれの工程においてもクロマトグラフィーによる精製を行わなくとも、高い純度で各製造中間体及び本発明化合物（I）を得ることができる。また、環境を考慮し、塩化メチレン、クロロホルムを使用していない。

特に、ケトン誘導体（III）を還元して得られるアルコール誘導体（IV）を単離精製することなく、続いて単に酸性条件下反応させることで、脱水芳香化し、本発明化合物（I）の中間体（V）を得る製造法は、この種の化合物では従来知られていなかった製造法であり、DDQを用いなしで行うことができるため有用性が高い製造法である。



この様に、本発明製造法により、従来の工業的製造上の問題点を解決し、初めて工業的に本発明化合物（I）を製造できるようになった。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

（製造例）

以下に本発明化合物（I）の製造法を詳細に説明する。なお、実施例で使用する原料化合物を参考例として説明する。また、各化合物の純度はHPLCにより求めた。

なお、実施例中の記号は以下の意味を示す。

Boc: *t*ert-ブトキシカルボニル

NMR: ¹H-核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準) δ:

参考例 1

6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4 (5H)-オン

1, 3-シクロヘキサジオン 32.0 kg、水酸化ナトリウム 10.3 kg、炭酸水素ナトリウム 7.18 kg、水 220 L の溶液に、41.5% クロロアセトアルデヒド水溶液 64.6 kg を加え、0℃以下で1時間攪拌した。反応液に、トルエン 160 L、濃硫酸 18.7 kg を加え、0℃以下で16時間攪拌した。析出した結晶を濾過して除き、反応液を静置して分液した。水層にトルエン 64 L を加え、抽出した。有機層を重曹水（炭酸水素ナトリウム 8.3 kg / 水 90 L）、食塩水（塩化ナトリウム 24 kg / 水 74 L）で順次洗浄した。有機層を減圧濃縮し、98.4%の純度を有する6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4 (5H)-オン

H) -オン 24.8 kg のトルエン溶液を得た。

NMR: 2.09 (2H, q), 2.42 (2H, t), 2.88 (2H, t), 6.66 (1H, d), 7.69 (1H, d)

参考例 2

5-ヒドロキシメチリデン-6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4 (5H) -オン 6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4 (5H) -オン 24.8 kg、ギ酸エチル 54.0 kg のトルエン 120 L の溶液に、カリウム *t*-ブトキシド 40.9 kg のテトラヒドロフラン 150 L の懸濁液を加え、0℃以下で 0.5 時間攪拌した。反応液に水 120 L を加えた後、濃塩酸を水層の pH が 5 以下になるまで加えた。反応液を静置して分液した。水層にトルエン 50 L を加え、抽出した。有機層を合一し、水 98 L で洗浄した。再度、有機層を水 98 L で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、99.0% の純度を有する 5-ヒドロキシメチリデン-6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4 (5H) -オン 30.1 kg のトルエン溶液を得た。
NMR: 2.76 (2H, t), 2.86 (2H, t), 6.67 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, d), 10.67 (1H, s)

参考例 3

4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-*g*] インダゾール

5-ヒドロキシメチリデン-6, 7-ジヒドロベンゾフラン-4 (5H) -オン 30.1 kg のトルエン 60 L、エタノール 190 L の溶液に、80.35% ヒドラジン-水和物 12.6 kg を加え、45℃以下で 22 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た液に、攪拌下、水 180 L を加え、冷却した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、99.0% の純度を有する茶褐色結晶の 4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-*g*] インダゾール 23.67 kg を得た。
NMR: 2.85 (4H, s), 6.63 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.58 (1H, s), 12.28 (1H, s)

参考例 4

(S) - (1-メチル-2-トシロキシエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

Boc-L-アラニノール 26.0 kg、*p*-トルエンスルホニルクロリド 29.6 kg のイソプロピルエーテル 260 L の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 17.3 kg / 水 26 L) を加え、30℃以下で 21 時間攪

拌した。反応懸濁液に、水100Lを加え、冷却攪拌した。析出した結晶を濾取することにより、粗結晶を得た。冷却下で調製した粗結晶43.5kgのアセトン180L、水22Lの溶液に、水350Lを加え、冷却下で攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、99.9%の純度を有する白色結晶の(S) - (1-メチル-2-トシルオキシエチル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル40.70kgを得た。

NMR: 0.97(3H, d), 1.34(9H, s), 2.42(3H, s), 3.66(1H, m), 3.86(2H, m), 6.86(1H, d), 7.48(1H, d), 7.78(1H, d)

実施例1

1 - (4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノン

4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g] インダゾール23.6kgの酢酸49kgの溶液に、メタンスルホン酸70.6kg、無水酢酸45.0kgを加え、40-50℃で1時間攪拌した。反応液に、2-プロパノール120Lを加え、20-40℃で1時間攪拌した。冷却後、析出した結晶を濾取した。その結晶を水230Lに懸濁後、冷却攪拌下、水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム5.88kg/水54L)を加えた。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、98.1%の純度を有する茶色結晶の1 - (4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノン23.79kgを得た。
NMR: 2.42(3H, s), 2.88-3.00(4H, m), 7.52(1H, s), 7.61(1H, s), 12.5(1H, s)

実施例2

(±) - 1 - (4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノール

1 - (4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノン5.50gをメタノール、110mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム、1.03gを加え、室温で30分間攪拌した。水、50mlを加えた後、全量約50mlまで減圧下に溶媒を濃縮した。室温にて30分間さらに氷冷下1時間攪拌した後、結晶を濾過し、(±) - 1 - (4, 5-ジヒドロ-1H-フロ[2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノール5.19gを得た。

NMR: 1.39 (3H, d), 2.83 (4H, s), 4.64-4.71 (1H, m), 5.22 (1H, d), 6.37 (1H, s), 7.43 (1H, s), 12.23 (1H, s).

実施例 3

7-エチル-1 H-フロ [2, 3-g] インダゾール

(±)-1-(4, 5-ジヒドロ-1 H-フロ [2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノール 6.18 g に、エタノール、62 ml、濃塩酸、2.5 ml を加え、7 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、10% 水酸化ナトリウム水溶液、12.7 ml および水、50 ml を加え、減圧下に溶媒を留去した。6 M 塩酸、15 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した後、結晶を濾過、1 M 塩酸、水で順次洗浄した。得られた結晶をメタノール 25 ml に溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 13.3 ml を加え、室温下 15 分間攪拌した。水、40 ml を加え、氷冷下 1 時間攪拌した後結晶を濾過、水洗、乾燥し、7-エチル-1 H-フロ [2, 3-g] インダゾール 5.26 g を得た。

NMR: 1.31 (3H, t), 2.85 (2H, q), 6.77 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.09 (1H, s), 13.29 (1H, s)

実施例 4

7-エチル-1 H-フロ [2, 3-g] インダゾール

1-(4, 5-ジヒドロ-1 H-フロ [2, 3-g] インダゾール-7-イル) エタノン 23.6 kg のエタノール 240 L の懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム 2.21 kg を加え、20-30℃ で 4 時間攪拌した。反応液に、38.9% 塩酸 16.5 kg を加え、7 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得た懸濁液に、38.9% 塩酸 33.2 kg、水 90 L を加え、攪拌した。析出した結晶を濾取した。その結晶をメタノール 180 L に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 5.16 kg / 水 47 L) を加えた。攪拌下、水 310 L を加え、冷却し、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、96.5% の純度を有する淡黄色結晶の 7-エチル-1 H-フロ [2, 3-g] インダゾール 19.74 kg を得た。

NMR: 1.31 (3H, t), 2.85 (2H, q), 6.77 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.09 (1H, s), 13.29 (1H, s)

実施例 5

(S) - 2 - (7 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 1 / 2 コハク酸塩

7 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール 18.0 kg、(S) - (1 - メチル - 2 - トシルオキシエチル) カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル 35.0 kg の N, N - ジメチルホルムアミド 270 L の溶液に、炭酸セシウム 63.0 kg を加え、60 - 70 °C で 25 時間攪拌した。反応懸濁液に、水 270 L、酢酸エチル 180 L を加えた。反応液を静置して分液した。水層に酢酸エチル 180 L を加え、抽出した。再度、水層に酢酸エチル 180 L を加え、抽出した。有機層を合一し、食塩水 (塩化ナトリウム 59 kg / 水 180 L) で洗浄した。有機層を減圧濃縮して得た [(S) - 2 - (7 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチル] カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの酢酸エチル 27 L の液に、4 M 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 182 kg を加え、26 °C 以下で 3 時間攪拌した。反応懸濁液に、炭酸カリウム水溶液 (炭酸カリウム 56.1 kg / 水 180 L) を加えた。反応液を静置して分液した。有機層を食塩水 (塩化ナトリウム 22 kg / 水 68 L) で洗浄した。有機層を減圧濃縮して得た残さのエタノール 180 L の溶液に、攪拌下、コハク酸 5.71 kg を加え、冷却した。析出した結晶を濾取することにより、粗結晶を得た。粗結晶 9.23 kg にエタノール 180 L、水 3.5 L を加えた。攪拌下、還流温度付近に加熱し、粗結晶が溶解した後、濾過し、エタノール 9.2 L、水 0.18 L で洗浄した。濾液を攪拌下、冷却した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより、99.5 % の純度を有する黄褐色結晶の (S) - 2 - (7 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 1 / 2 コハク酸塩 7.83 kg を得た。

実施例 1、4 及び 5 と同様の方法により、実施例 6 から 12 の化合物を得た。

実施例 6 : (S) - 2 - (7 - エチル - 3 - メチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 塩酸塩

実施例 7 : (S) - 2 - (3, 7 - ジエチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 塩酸塩

実施例 8 : (S) - 1 - メチル - 2 - (7 - プロピル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) エチルアミン 塩酸塩

実施例 9 : (S) - N - エチル - 2 - (7 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 1 / 2 フマル酸塩

実施例 10 : (S) - 2 - (4, 7 - ジエチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 塩酸塩

実施例 11 : (S) - 2 - (7 - ブチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 塩酸塩

実施例 12 : (S) - 2 - (7 - イソペンチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン 塩酸塩

実施例 5 乃至 12 で得られた化合物の化学構造式と物理化学的性状を以下の表 1 に示す。

表中の記号は以下の意味を示す。

Ex. : 実施例番号

Me : メチル

Et : エチル

Pr : プロピル

Bu : ブチル

iBu : イソブチル

Pen : ペンチル

Hex : ヘキシル

Hep : ヘプチル

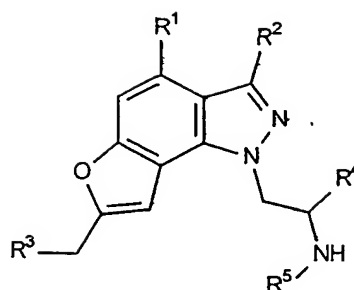
Oct : オクチル

Non : ノニル

Dec : デシル

MS : マススペクトル (m/z) ([(M+H)⁺], FAB)

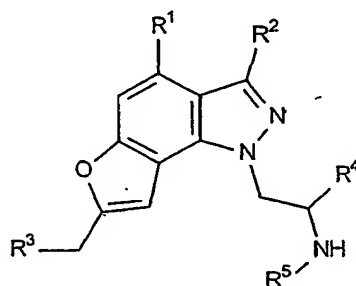
表 1



Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Data
5	H	H	Me	Me	H	MS : 244 [α] _D ²⁵ = -3.6 (c = 1.0, MeOH) NMR: 1.02(3H,d), 1.34(3H,t), 2.31(2H,s), 2.88(2H,q), 3.49(1H, m), 4.48(1H,dd), 4.59(1H,dd), 7.19(1H,s), 7.37(1H,d), 7.57(1H,d), 8.13(1H,s)
6	H	Me	Me	Me	H	MS : 258 NMR: 1.12(3H,d), 1.34(3H,t), 2.51(3H,s), 2.87(2H,q), 3.55-3.75 (1H,m), 4.58-4.79(2H,m), 7.32-7.38(2H,m), 7.52(1H, d), 8.39 (3H,brs)
7	H	Et	Me	Me	H	MS : 272 NMR: 1.12(3H,d), 1.29-1.38(6H,m), 2.82-2.99(4H,m), 3.60-3.75(1H,m), 4.60-4.84(2H,m), 7.32-7.40(2H,m), 7.55(1H, d), 8.46(3H,brs)
8	H	H	Et	Me	H	MS : 258 NMR: 1.00(3H,t), 1.12(3H,d), 1.74-1.84(2H,m), 2.82-2.85 (2H, m), 3.68-3.75(1H,m), 4.67-4.74(1H,m), 4.80-4.86(1H, m), 7.38(1H,s), 7.40(1H,d), 7.60(1H,d), 8.19(1H,s), 8.30-8.40 (3H,brs)
9	H	H	Me	Me	Et	MS : 272 NMR: 0.96(3H,d), 1.07(3H,t), 1.33(3H,t), 2.67-2.90(4H,m), 3.35-3.41(1H,m), 4.50-4.56(1H,m), 4.69-4.74(1H,m), 6.52 (1H,s), 7.19(1H,s), 7.36(1H,d), 7.56(1H,d), 8.13(1H,s)
10	Et	H	Me	Me	H	MS : 272 NMR: 1.11(3H,d), 1.28-1.37(6H,m), 2.85-2.90(2H,m), 2.93-3.02(2H,m), 3.55-3.72(1H,m), 4.65-4.75(1H,m), 4.78-4.88 (1H,m), 7.18-7.22(1H,m), 7.32-7.35(1H,m), 8.25(1H, s), 8.43(3H,brs)
11	H	H	Pr	Me	H	MS : 272 NMR: 0.95(3H,t), 1.11(3H,d), 1.35-1.47(2H,m), 1.70-1.80 (2H,m), 2.86(2H,t), 3.65-3.78(1H,m), 4.71(1H,dd), 4.84 (1H, dd), 7.38(1H,s), 7.40(1H,d), 7.60(1H,d), 8.18(1H,s), 8.31-8.48(3H,brs)
12	H	H	iBu	Me	H	MS : 286 NMR: 0.96(6H,d), 1.11(3H,d), 1.59-1.70(3H,m), 2.82-2.87 (2H,m), 3.65-3.76(1H,m), 4.68-4.75(1H,m), 4.82-4.89(1H, m), 7.40(1H,d), 7.42(1H,s), 7.59(1H,d), 8.19(1H,s), 8.42-8.52(3H,brs)

以下、実施例に記載されているものの他に、前述の製造法、参考例及び実施例の製造法、通常の当業者にとって公知の製造法及びそれらの変法を用い、特別の実験を必要とせずに表2の化合物を得ることができる。

表2



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	Me	H	Me	Me	H
2	H	H	Me	Me	Me
3	Me	Me	Me	Me	H
4	Me	H	Me	Me	Me
5	H	Me	Me	Me	Me
6	Me	Me	Me	Me	Me
7	Et	H	Me	Me	Et
8	H	Et	Me	Me	Et

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
9	Et	Et	Me	Me	H
10	Et	Et	Me	Me	Et
11	H	H	Bu	Me	H
12	H	H	Pen	Me	H
13	H	H	Hex	Me	H
14	H	H	Hep	Me	H
15	H	H	Oct	Me	H
16	H	H	Non	Me	H

(薬理試験例)

以下に、本発明化合物(1)の5-HT_{2C}受容体に対するアゴニスト活性の測定及びラットを用いた動物実験を詳細に説明する。

実施例13

アゴニスト活性の測定

ヒトの5-HT_{2C}及び5-HT_{2A}受容体発現 CHO 細胞を用いた、PI-hydrolysis assay を行った。EC₅₀値は非線形回帰分析により算出した。この結果を表3に示す。

表3 アゴニスト活性 (EC₅₀, nM)

化合物	5-HT _{2C}	5-HT _{2A}	選択性(5-HT _{2A} /5-HT _{2C})
実施例5	1.0	93	93
対象化合物	1.5	13	8.7

対象化合物: W098/56768 の実施例11 ((S)-2-(1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン 塩酸塩)

本願発明化合物のアゴニスト活性は対象化合物より 1.5 倍優れ、その選択性は、対象化合物の 8.7 倍に対し 93 倍であり、著しく優れたものであった。

実施例 14

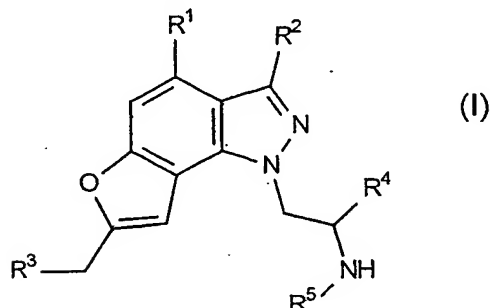
ラット陰茎勃起惹起作用

5-HT_{2c} 受容体刺激により、陰茎勃起を誘発することが知られている (Berendsen & Broekkamp, Eur. J. Pharmacol., 135, 179-184 (1987))。ラットに試験化合物を投与し、投与直後から、30 分間の陰茎勃起回数を測定し、統計学的に有意な反応の認められる最小有効用量を求めた。

この結果、実施例 5 の化合物は最小有効用量が 0.3 mg/kg, po の強い活性を示した。

請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I) で示されるフロインダゾール誘導体若しくはその光学活性化合物又は製薬学的に許容されるその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 ：同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 ：アルキル)

2. R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 が同一又は異なって-H、メチル又はエチルである請求の範囲第1項記載の化合物。

3. R^3 がメチル、エチル、プロピル又はイソブチルであり、 R^4 がメチルであり且つ R^4 が置換している炭素の立体配置が(S)配置である請求の範囲第2項記載の化合物。

4. (S)-2-(7-エチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(7-エチル-3-メチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(3,7-ジエチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-1-メチル-2-(7-プロピル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)エチルアミン、(S)-N-エチル-2-(7-エチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(4,7-ジエチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン、(S)-2-(7-ブチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン若しくは(S)-2-(7-イソペンチル-1H-フロ[2,3-g]インダゾール-1-イル)-1-メチルエチルアミン又は製薬学的に許

容されるその塩である請求の範囲第 3 項記載の化合物。

5. (S) - 2 - (7 - エチル - 1 H - フロ [2, 3 - g] インダゾール - 1 - イル) - 1 - メチルエチルアミン又は製薬学的に許容されるその塩である請求の範囲第 3 項記載の化合物。

6. 請求の範囲第 1 項記載の化合物と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

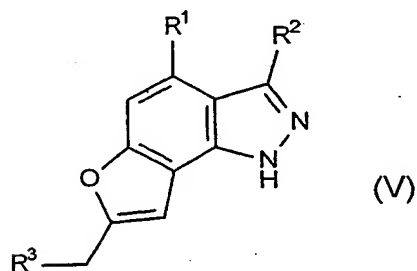
7. 5 - HT_{2c} アゴニストである請求の範囲第 6 項記載の医薬組成物。

8. インポテンスの治療薬である請求の範囲第 7 項記載の医薬組成物。

9. インポテンステラピ用医薬組成物の製造の為の請求の範囲第 1 項記載の化合物の使用。

10. 請求の範囲第 1 項記載の化合物の治療有効量を患者に投与することを含む、インポテンステラピ方法。

11. 1) 下記式 (V) で示される化合物を、

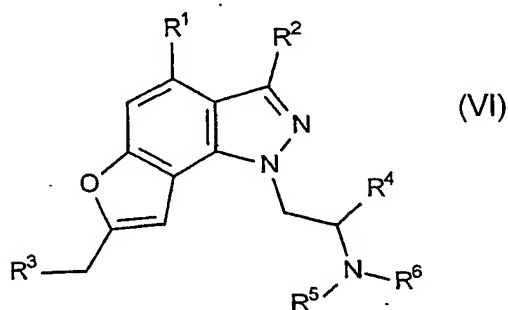


(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R¹ 及び R² : 同一又は異なって - H 又はアルキル

R³ : アルキル)

アミノが保護されたアミノアルキル化剤と、塩基性条件下反応させることで、下記式 (VI) で示される化合物を製造し、



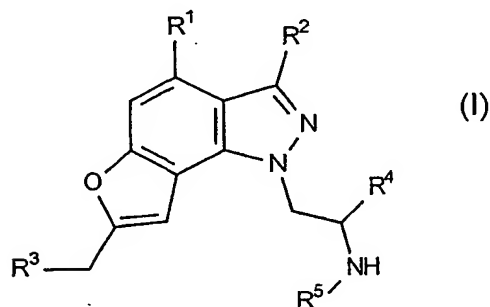
(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 ：同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 ：アルキル

R^6 ：アミノの保護基)

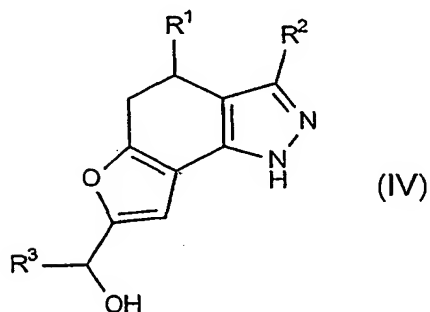
2) 1) で得られた化合物 (V I) を、脱保護することからなる、下記式 (I) で示されるフロインダゾール誘導体の製造法。



(R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 ：同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 ：アルキル)

12. 1) 下記式 (I V) で示される化合物を、

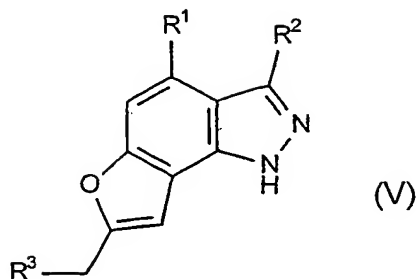


(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 及び R^2 ：同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 ：アルキル)

酸性条件下で反応させることで、下記式 (V) で示される化合物を製造し、

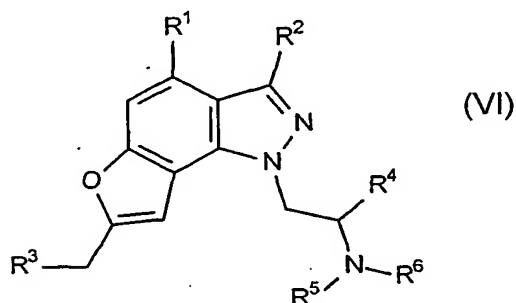


(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって—H又はアルキル

R^3 : アルキル)

2) 1) で得られた化合物 (V) を、アミノが保護されたアミノアルキル化剤と、塩基性条件下反応させることで、下記式 (VI) で示される化合物を製造し、



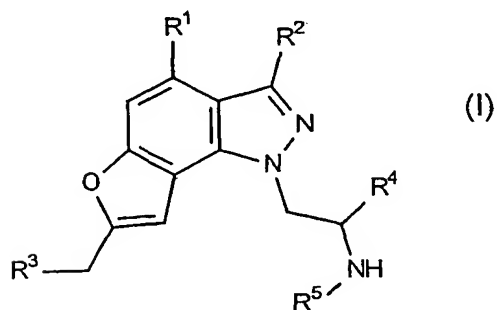
(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって—H又はアルキル

R^3 : アルキル

R^6 : アミノの保護基)

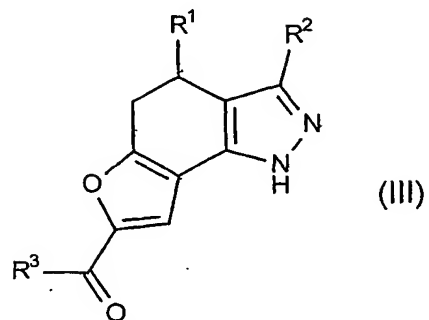
3) 2) で得られた化合物 (VI) を、脱保護することからなる、下記式 (I) で示されるフロインダゾール誘導体の製造法。



R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって—H又はアルキル

R³ : アルキル)

13. 1) 下記式 (III) で示される化合物を、

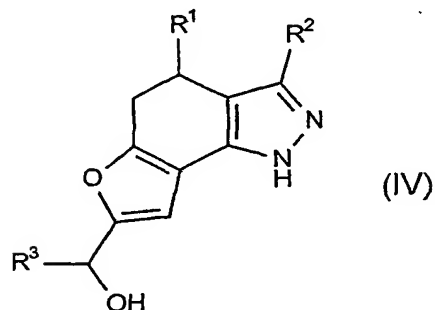


(式中の記号は、以下の意味を示す。

R¹ 及び R² : 同一又は異なって-H又はアルキル

R³ : アルキル)

還元することで、下記式 (IV) で示される化合物を製造し、

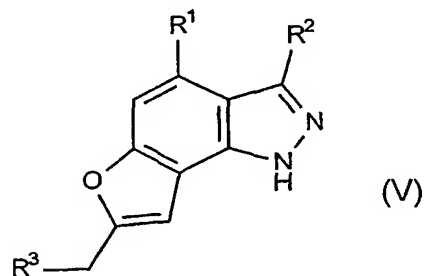


(式中の記号は、以下の意味を示す。

R¹ 及び R² : 同一又は異なって-H又はアルキル

R³ : アルキル)

2) 1) で得られた化合物 (IV) を、酸性条件下で反応させることで、下記式 (V) で示される化合物を製造し、

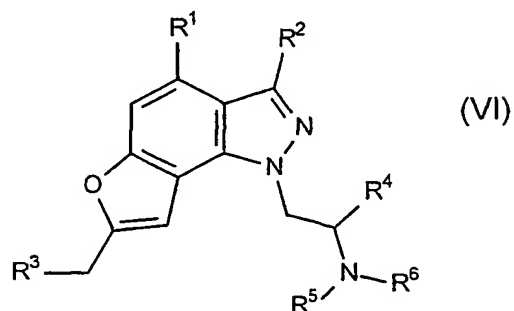


(式中の記号は、以下の意味を示す。

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 : アルキル)

3) 2) で得られた化合物 (V) を、アミノが保護されたアミノアルキル化剤と、塩基性条件下反応させることで、下記式 (VI) で示される化合物を製造し、



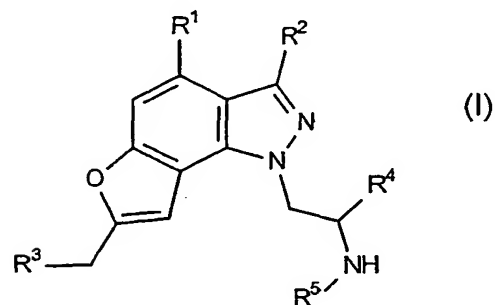
(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 : アルキル

R^6 : アミノの保護基)

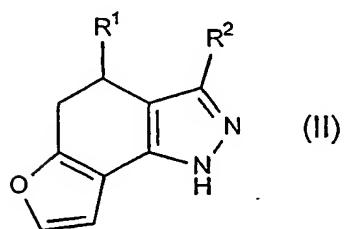
4) 3) で得られた化合物 (VI) を、脱保護することからなる、下記式 (I) で示されるフロインダゾール誘導体の製造法。



R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 : アルキル)

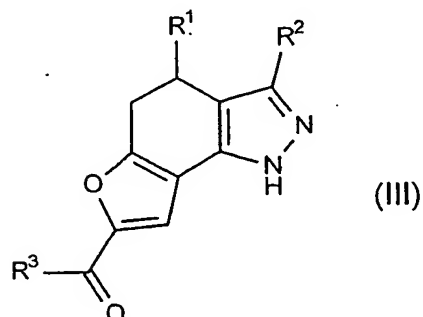
14. 1) 下記式 (II) で示される化合物を、



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって-H又はアルキル)

酸性条件下アシル化することで、下記式 (III) で示される化合物を製造し、

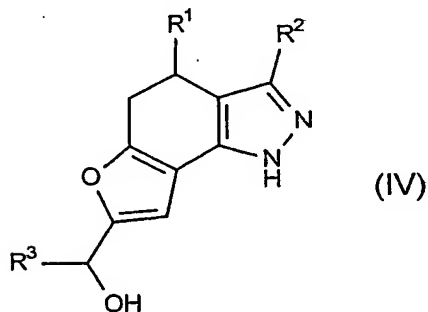


(式中の記号は、以下の意味を示す。

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 : アルキル)

2) 1) で得られた化合物 (III) を還元することで、下記式 (IV) で示される化合物を製造し、

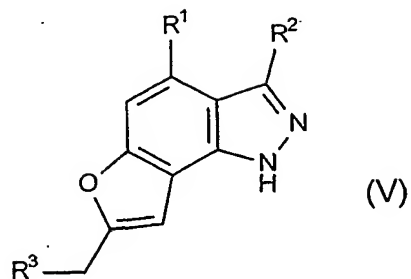


(式中の記号は、以下の意味を示す。

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 : アルキル)

3) 2) で得られた化合物 (IV) を、酸性条件下で反応させることで、下記式 (V) で示される化合物を製造し、

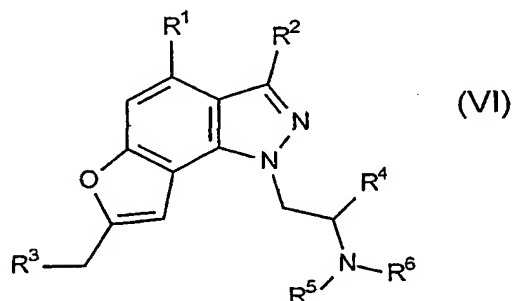


(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R¹及びR²：同一又は異なって－H又はアルキル

R³：アルキル)

4) 3) で得られた化合物 (V) を、アミノが保護されたアミノアルキル化剤と、塩基性条件下反応させることで、下記式 (VI) で示される化合物を製造し、



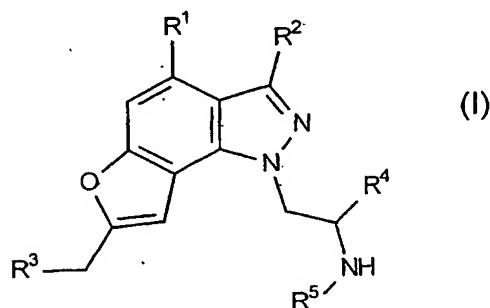
(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R¹、R²、R⁴及びR⁵：同一又は異なって－H又はアルキル

R³：アルキル

R⁶：アミノの保護基)

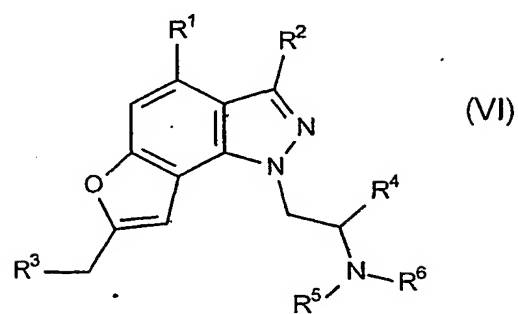
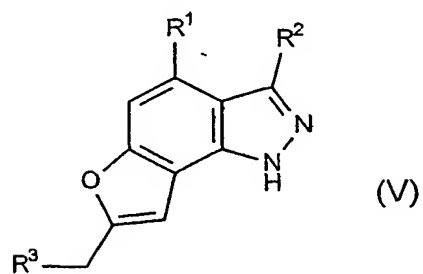
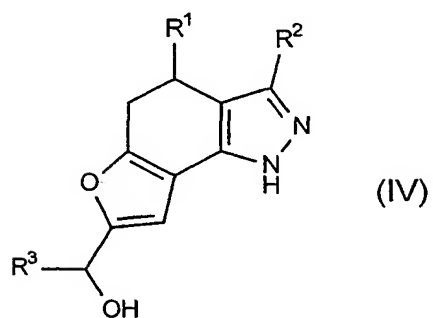
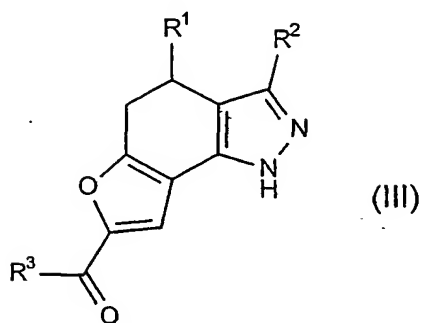
5) 4) で得られた化合物 (VI) を、脱保護することからなる、下記式 (I) で示されるフロインダゾール誘導体の製造法。



R¹、R²、R⁴及びR⁵：同一又は異なって－H又はアルキル

R^3 : アルキル)

15. 下記式 (III)、(IV)、(V) 若しくは (VI) 又はその塩。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 : 同一又は異なって-H又はアルキル

R^3 : アルキル

R^6 : アミノの保護基)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D491/048, A61K31/4162,
A61P15/10, 25/00, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D491/048, A61K31/4162,
A61P15/10, 25/00, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 990650 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.), 05 April, 2000 (05.04.00), especially, Claims; Examples 17, 18, 32, 35, 36, 43, 44	1-9
A	& US 6245796 A & WO 98/56768 A1 & AU 6989398 A & AU 7674098 A & AU 727654 B & BR 9802005 A & CN 1203234 A & PL 326777 A & HU 9801340 A	11-15
A	EP 655440 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 31 May, 1995 (31.05.95), & US 5494928 A & AU 7583794 A & FI 944969 A & JP 7-149723 A & NO 943999 A & IL 111314 A & HU 70848 A	1-9, 11-15
A	US 3880867 A (E. R. Squibb & Sons, Inc.), 29 April, 1975 (29.04.75), & JP 50-108296 A & DE 2504588 A & FR 2259605 A & GB 1492641 A & CA 1051901 A	1-9, 11-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 July, 2001 (24.07.01)

Date of mailing of the international search report
31 July, 2001 (31.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03556

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D491/048, A61K31/4162,
A61P15/10, 25/00, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D491/048, A61K31/4162,
A61P15/10, 25/00, 25/20, 25/22, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 990650 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 5.4月.2000 (05.04.00) 特に、Claims, Example 17, 18, 32, 35, 36, 43, 44を参照	1-9
A	& US 6245796 A & WO 98/56768 A1 & AU 6989398 A & AU 7674098 A & AU 727654 B & BR 9802005 A & CN 1203234 A & PL 326777 A & HU 9801340 A	11-15
A	EP 655440 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31.5月.1995(31.05.95) & US 5494928 A & AU 7583794 A & FI 944969 A & JP 7-149723 A & NO 943999 A & IL 111314 A & HU 70848 A	1-9, 11-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.07.01

国際調査報告の発送日

31.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

胡田 尚則



4P 7918

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 3880867 A (E. R. Squibb & Sons, Inc.,) 29. 4月. 1975 (29. 04. 75) & JP 50-108296 A & DE 2504588 A & FR 2259605 A & GB 1492641 A & CA 1051901 A	1-9, 11-15

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲10に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。